

Meningitis neonatal por *Streptococcus pyogenes* y revisión de la literatura de los últimos 50 años

Neonatal meningitis caused by *Streptococcus pyogenes* and literature review of the last 50 years

Manuel Díaz Álvarez^I y Daniel Claver Asís^{II}

^IEspecialista de II Grado en Pediatría y Neonatología. Doctor en Ciencias Médicas. Servicio de Neonatología. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Neonatología. Servicio de Neonatología. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso de un recién nacido fallecido a causa de meningitis bacteriana por estreptococo del grupo A. Se revisó la literatura mediante la búsqueda en distintas bases de datos y otras fuentes de los últimos 50 años. Antes de la publicación de este caso, se han documentado casos de otros 20 neonatos con meningitis bacteriana por estreptococo del grupo A y se halla la descripción clínica de ellos desde el año 1957. En otros artículos al mostrar la casuística de sepsis o meningitis neonatal, en general, reportan casos de recién nacidos con esta infección ocasionada por estreptococos del grupo A, pero no se ofrece información detallada de los casos. Según las publicaciones citadas, se demuestra que, aunque en la actualidad el estreptococo del grupo A no es ya un azote en el período neonatal, puede considerarse entre los microorganismos causales de meningitis bacteriana neonatal.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*, meningitis, recién nacidos.

ABSTRACT

The case of a newborn infant who died of bacterial meningitis caused by streptococcus of the group A was described. The literature was reviewed by searching different databases and other sources of the last 50 years. Before publishing this case, cases of other 20 neonates with bacterial meningitis due to streptococcus of the group A have been documented and their clinical description has been made since 1957. Other articles show the casuistics of sepsis or neonatal meningitis in general by reporting cases of newborns with this infection produced by streptococcus of group A, but no detailed information of the cases is provided. According to the publications cited, it was proved that in spite of the fact that at present streptococcus is not a hazard in the neonatal period, it may be considered among the microorganisms causing neonatal bacterial meningitis.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, meningitis, newborn infants.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se está haciendo notar un incremento de las infecciones invasivas provocadas por el *Streptococcus pyogenes*, o Estreptococo del grupo A (EGA) de la clasificación de Lancefield, particularmente en la edad pediátrica, lo que provoca bacteriemia o fasciítis necrotizante.¹ La meningitis por el EGA es rara, con pocos casos de adultos y niños reportados en la literatura, pero en una revisión reciente de meningitis por *S. pyogenes* de todos los grupos de edades, alrededor del 10 % de los casos ocurrieron durante el período neonatal.² A propósito de la presentación de un RN con meningitis por EGA, de lo cual no se recogen antecedentes en este medio, se realizó una revisión de la literatura internacional en los últimos 50 años, de los artículos que describen y dan la más completa información de los pacientes neonatales afectados de meningitis causada por EGA. Se adicionó además aquellos artículos que al exponer su casuística de sepsis y meningitis neonatal, reportaron casos con meningitis producidas por este microorganismo, sin una descripción detallada de los pacientes. Lo anterior pondría en contexto los casos respecto a la frecuencia y características clínicas de presentación de los pacientes reportados.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un RN de 21 días de edad, de raza negra y sexo masculino fue traído por urgencia porque presentó fiebre de 38,5 °C, rechazó al pecho y presentó manifestaciones catarrales. Al interrogatorio se verificó que el embarazo y el parto (a las 39 semanas) fueron normales, el puntaje de Apgar fue de 9-9, pesó 2 880 gr y egresó de la maternidad con lactancia materna exclusiva. Al examen físico se constató buena vitalidad y coloración, peso de 3 580 gr, con escasa rinorrea serosa, sin otros hallazgos significativos. En la evaluación para pesquisa de sepsis se encontró: conteo total de leucocitos sanguíneos $8,5 \times 10^9/L$, polimorfonucleares 0,68, velocidad de sedimentación globular 26 mm/h, urianálisis normal, examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) con 6 leucocitos $\times 10^6/L$, 86 hematíes

x $10^6/L$, proteína 0,6 g/L, glucosa 2,6 mMol/L y en la radiografía no se apreciaron alteraciones pleuropulmonares. El paciente se ingresó sin tratamiento antibiótico.

Al segundo día de ingresado reaparece fiebre de 38 °C y se informó de un resultado positivo en el urocultivo, donde más tarde se identificó una *Serratia* spp., por lo que se indicó tratamiento con gentamicina (7 mg/[kg · día]) por vía parenteral. El cultivo del LCR fue negativo. Entre el 3er. y 4to. día presentó deterioro de su condición clínica, con quejido, rechazo al pecho, adinamia e hiporreflexia, somnolencia con irritabilidad, distensión abdominal y vómitos, signos de dificultad respiratoria, palidez, cianosis distal, taquicardia, oligoanuria y signos de hipoperfusión, con un aspecto tóxico-infeccioso; presentó convulsiones y la fontanela normotensa. Se reevaluó y se repitieron exámenes de laboratorio. El conteo global de leucocitos sanguíneos fue de $12,3 \times 10^9/L$, polimorfonucleares 0,34 con presencia de granulaciones tóxicas, velocidad de sedimentación globular 16 mm/h, conteo de plaquetas $110 \times 10^9/L$, gasometría con acidosis metabólica, urianálisis normal, en la radiografía se apreciaron cambios de comienzo de un síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el RN por sepsis. El paciente fue tratado con intensivismo de reposición de volumen, ionotrópicos, apoyo respiratorio con ventilación mecánica, inmunomoduladores (inmunoglobulina IV y corticosteroides), fenobarbital y se añadió al tratamiento antibiótico penicilina (200 000 U/[kg · día]) vía IV, al conocerse de resultado del hemocultivo de ingreso en el que creció *Streptococcus pyogenes*, sensible a penicilina, eritromicina y cloranfenicol. Ya con 2 días de tratamiento antibiótico se repitió la punción lumbar y se informó examen citoquímico del LCR con 47 leucocitos x $10^6/L$, 2 304 hematíes x $10^6/L$, proteína 8,7 g/L y glucosa 1,8 mMol/L. El cultivo del LCR de la segunda punción lumbar fue negativo.

En los días posteriores empeoró el paciente, presentó estado convulsivo, se incrementaron los anticonvulsivantes, cayó en coma paulatinamente hasta nivel profundo, con midriasis y respuesta pupilar perezosa, reacción anormal a los estímulos con signo de la marioneta, postura de descerebración y fontanela tensa. En ultrasonido craneal se apreció imagen de hemorragia periventricular e intraventricular. Se realizó tratamiento para la hipertensión intracraneal, se sustituyeron los antibióticos iniciales por ceftriaxone (130 mg/[kg · día]) por vía IV, pero el RN falleció. En la necropsia se comprobó la meningitis con hemorragias y daño cerebral severo, signos de *shock* séptico, además, pulmones compatibles con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el RN.

COMENTARIOS

Se revisó la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos EBSCO (incluido Medline). La base de datos LILACS igualmente se consultó. También se identificaron otros artículos a partir de la bibliografía de los trabajos revisados y de la biblioteca personal, así como los libros resúmenes de los últimos 5 Congresos Nacionales de Pediatría de Cuba para encontrar presentación de póster sobre el tema. La identificación y selección de los artículos se realizó sin exigencias metodológicas, tan solo la descripción de los casos, o la mención y contabilización de pacientes neonatales con meningitis neonatal por EGA, en la casuística de sepsis y meningitis presentada en general en otras publicaciones.

Algunas características clínicas de los RN con meningitis por EGA que han sido publicados y descrito en la literatura internacional en los últimos 50 años se ilustran en la [tabla 1](#),³⁻¹⁹ que incluye el paciente presentado. Los casos reportados previamente al estudio suman 19 desde 1957, de los cuales solo uno corresponde

al área geográfica de América Latina (Brasil), por lo que el caso que se presenta es el primer paciente neonatal que se publica en Cuba y segundo en la literatura hispana. Hubo 10 pacientes de los EE.UU., 6 de Europa y 2 de otras áreas geográficas.

Tabla 1. Características clínicas de los casos bien documentados de recién nacidos con meningitis por EGA, reportados en la literatura médica desde 1957

| Año y referencia | Edad(días)/sexo | Peso(g)/EG(sem) | Morbilidad materna | Cultivos positivos (madre) | Cultivos positivos(RN) | Serotipo | Forma clínica | Egreso |
|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|---|----------|--|--------|
| 2007 (caso presentado) | 21/M | 2880/39 | No | No | Sangre | ¿? | Meningitis Bacteriemia | F |
| 2004 ⁽¹⁾ | 11/F | 3244/RNT | No | Vaginal, Faringe, Rectal | LCR, Sangre | nt | Meningitis Bacteriemia | V |
| 1979-1998 ⁽⁴⁾ | 24/M | 2550/36 | No | No | LCR, Absceso cerebral | ¿? | Meningitis Absceso cerebral | F |
| 1998 ⁽⁵⁾ | 18/F | 2630/RNT | No | No | LCR | ¿? | Meningitis | V |
| 1995 ⁽⁶⁾ | <1/M | 3610/37 | Fiebre intraparto | No | Sangre, Cerebro, Pericardio, Piel | M1, T1 | Meningitis Bacteriemia | F |
| 1994 ^{(7)*} | 30/? | 920/26 | No | No | Sangre, Faringeo | M1, T1 | Meningitis Bacteriemia Osteomielitis | V |
| 1993 ⁽⁸⁾ | 30/F | 1510/30 | No | No | LCR, Sangre | M3 | Meningitis Bacteriemia | F |
| 1993 ⁽⁹⁾ | <1/M | 2390/35 | Fiebre puerperal | Loquios, Vagina | LCR, Umbilical, NF, | ¿? | Meningitis | F |

F: femenino, M: masculino, EG: edad gestacional, LCR: líquido cefalorraquídeo, TRM: tiempo de rotura de membranas, NF: nasofaríngeo, nt: no tipificable, RNT: recién nacido a término, V: vivo, F: fallecido * ocurridos durante un brote epidémico en cunero ¿? Se desconoce el dato

La meningitis neonatal por EGA es un evento de poca frecuencia, tal como se ha comprobado en la bibliografía consultada, y que no solo se limitó a revisar artículos con reportes de pacientes en los que se describían las características clínicas del caso y su evolución, sino también que se escudriñó entre las publicaciones referentes a casuística de infecciones invasivas neonatales, en las que se señala los agentes causales de meningitis, aunque no describieran los aspectos clínicos de los RN ([tabla 2](#)),²⁰⁻²⁷ no obstante, pudieran haber otras investigaciones de sepsis y meningitis neonatal que no se pudo revisar, en las que se reporten pacientes con esta infección, sin descripción detallada de los casos. Aun así se aprecia la poca frecuencia con que esta entidad ocurre en el período neonatal.

Tabla 2. Recién nacidos reportados con meningitis por EGA sin información completa de los casos

| Año y referencia | País | No. pacientes | Edad de presentación | Evolución |
|---------------------------|--------------------|---------------|----------------------|-----------|
| 1983-1995 ⁽²⁰⁾ | Suecia | 1 | ≤ 28 días | F |
| 1991-1993 ⁽²¹⁾ | Etiopía | 1 | < 30 días | NE |
| 1982-1991 ⁽²²⁾ | Reino Unido | 3 | < 28 días | 1F, 2V |
| 1990-1991 ⁽²³⁾ | La Gambia | 1 | < 30 días | F |
| 1989-1990 ⁽²⁴⁾ | Papua Nueva Guinea | 2 | < 30 días | 1V, 1F |
| 1977-1982 ⁽²⁵⁾ | Estados Unidos | 1 | 14 días | V |
| 1975 ^{(26)*} | Estados Unidos | 2 | ≤ 28 días | NE |
| 1961 ^{(27)*} | Reino Unido | 7 | ≤ 28 días | 5F, 2V |

NE: no especificado; V: vivo; F: fallecido

* ocurridos durante un brote epidémico en cunero

Si se tiene en cuenta el total de 20 pacientes, se pudo disponer de la información del sexo en 18, de los cuales 9 fueron masculinos. Solo 4 RN tuvieron la infección de inicio temprano (= 4 días) y el resto debutó tardíamente en el período neonatal. La meningitis se presentó en el curso de otras infecciones focales en 10 RN (fascitis necrotizante, otras infecciones de tejidos blandos, neumonía y artritis-osteomielitis) y se acompañó de bacteriemia en 13 pacientes. Hubo 4 RN prematuros (26 a 36 semanas), 13 a término y en 3 no se brindó el dato. Solo se determinó el serotipo a 10 cepas aisladas de las cuales 4 fueron M1T1. Algunos casos se presentaron durante un brote epidémico en el hospital donde nacieron, aunque las manifestaciones clínicas comenzaron después de haber sido egresados del hospital de maternidad. El antibiótico más utilizado en el tratamiento de la infección fue la penicilina, lo cual sucedió en 14 pacientes,^{3-5, 7,11,13-14,16-19} por lo general en combinación con aminoglucósidos y cefalosporinas (que incluyó el caso presentado), aunque en 5 RN la penicilina exclusivamente fue el tratamiento de elección,^{4,7,16,18} hubo dos casos que no recibieron tratamiento por fallecimiento^{6,10} y en 3 no se conoció el dato.^{8,12,15} El EGA se mantuvo como un microorganismo que retiene su sensibilidad a la mayor parte de los antibióticos, particularmente a la penicilina, y en general a los betalactámicos,^{28,29} lo cual se conoce y justifica la decisión común de los médicos que tuvieron a cargo el tratamiento de los RN afectados de meningitis por este agente patógeno, de utilizar este antibiótico solo o en combinación con otros.

La letalidad y presencia de secuelas neurológicas en los pacientes sobrevivientes da una medida de la virulencia de este microorganismo cuando afecta a un RN. Sobrevivieron 11 RN, pero 2 pacientes quedaron con secuelas neurológicas que correspondieron a hidrocefalia en un paciente y retardo neuropsicomotor en otro.^{5,11}

Se concluye que si se considera todas las publicaciones citadas, se demuestra que, aunque en la actualidad el EGA no es ya un azote en el período neonatal, debe ser considerado entre los microorganismos causales de meningitis bacteriana neonatal.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Julián Pérez Amarillo y a la Dra. Alicia Martínez Izquierdo, del Departamento de Microbiología, por su colaboración en la identificación microbiológica, y a todos los médicos del Departamento de Neonatología por su apoyo solidario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein JO. Remergence of virulent group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:S3-6.
2. Baraldés MA, Domingo P, Mauri A, Monmany J, Castellanos M, Pericas R, et al. Group A streptococcal meningitis in the antibiotic era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(8):572-8.
3. Gaini S, Juvonen PO. Neonatal meningitis og sepsis med haemolytiske streptokokker gruppe A. *Ugeskr Laeger.* 2004;166(26-31):2577-8.
4. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, van Ertbruggen I, Gerards LJ, Fleer A. Severe neonatal group A streptococcal disease. *Eur J Pediatr.* 2000;159(6):450-2.
5. Krebs VL, Chieffi LN, Jurfest ME, Ceccon R, Diniz EM, Feferbaum R, et al. Meningite neonatal por *Streptococcus pyogenes* e trombose de seio sagital. Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(4):829-32.
6. Margin CJ. Streptococcus group A maternal death. An important message for readers[letter]. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1995;35(2):227.
7. Campbell JR, Arango CA, Garcia-Prats JA, Baker CJ. An outbreak of M serotype 1 group A *Streptococcus* in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 1996;129(3):396-402.
8. Givner LB. Invasive disease due to group A beta-hemolytic streptococci: continued occurrence in children in North Carolina. *South Med J.* 1998; 91(4):333-7.
9. Panaro NR, Lutwick LI, Chapnick EK. Intrapartum transmission of group A *streptococcus*. *Clin Infect Dis.* 1993;17(1):79-81.
10. Brandtzaeg P, Gaustad P, Vanberg PJ, Medbo S, Ledaal P, Reigstad H. Kliniske sykdomsbilder forårsaket av gruppe A-streptokokker. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1990;110(20):2629-33.

11. Coulter JB, Buchannon CR, Vellodi A, Hart CA, Sills JA. Group-A streptococcal infection in the newborn [letter]. *Lancet*. 1984;2(8398):355-6.
12. Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, Schlievert PM, Todd JK. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children. Clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA*. 1991;266(4):533-7.
13. Sauter M, Stoll W, Fricker HS, Wintsch K. Kopfschwartenphlegmone mit Sepsis und Meningitis durch hamolytische Streptokokken der Gruppe A nach interner CTG-Uberwachung. *Gynakol Rundsch*. 1980;20 Suppl 1:106-7.
14. Nutman J, Henig E, Wilunsky E, Reisner SH. Acute necrotising fasciitis due to streptococcal infection in a newborn infant. *Arch Dis Child*. 1979;54:637-9.
15. Burech DL, Koranyi KI, Haynes RE. Serious group A streptococcal disease in children. *J Pediatr*. 1976;88:972-4.
16. Nelson JD, Dillon HC, Howard JB. A prolonged nursery epidemic associated with a newly recognized type of group A Streptococcus. *J Pediatr*. 1976;89:792-6.
17. Murphy DJ, Jr. Group A streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 1983;71(1):1-5.
18. Ramanathan K, Grossman A. Neonatal streptococcal meningitis. *Ill Med J*. 1967;130:705.
19. Dillon HC. Group A Type 12 Streptococcal infection in newborn nursery. *Amer J Dis Child*. 1966;112:177-84.
20. Eriksson BKG, Andersson J, Holm SE, Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1428-36.
21. Muhe L, Tilahun M, Lulseged S, Kebede S, Enaro D, Ringertz S, et al. Etiology of pneumonia, sepsis and meningitis in infants younger than three months of age in Ethiopia. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(10 Suppl):S56-S61.
22. Riordan FAI, Thomson APJ, Sills JA, Hart CA. Bacterial meningitis in the first three months of life. *Postgrad Med J*. 1995;71(831):36-8.
23. Mulholland EK, Ogunlesi OO, Adegbola RA, Weber M, Sam BE, Palmer A, et al. Etiology of serious infections in young Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(10):S35-S41.
24. Tefuarani N, Vince JD. Purulent meningitis in children: outcome using a standard management regimen with chloranphenicol. *Ann Trop Paediatr*. 1992;12:375-83.
25. Baumgartner ET, Augustine RA, Steele RW. Bacterial meningitis in older neonates. *Am J Dis Child*. 1983;137(11):1052-4.
26. Peter G, Hazard J. Neonatal group A streptococcal disease. *J Pediatr*. 1975;87(3):454-5.
27. Nicol CGM. Neonatal streptococcal meningitis in a maternity unit. *Monthly Bull Min Health Pub Lab Service*. 1961;20:68.

28. Pires R, Rolo D, Gama-Norton L, Morais A, Lito L, Salgado MJ, et al. Group A Streptococci from carriage and disease in Portugal: evolution of antimicrobial resistance and T antigenic types during 2000-2002. *Microb Drug Resist.* 2005;11(4):360-70.

29. Shackcloth J, Williams L, Farrell DJ. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from a paediatric population in Great Britain and Ireland: the in vitro activity of telithromycin versus comparators. *J Infect.* 2004;48(3):229-35.

Recibido: 24 de julio de 2007.

Aprobado: 16 de octubre de 2007..

Dr. Manuel Díaz Alvarez. Edificio Focsa, 17 y M, Apto. 27-M, el Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400.

Correo electrónico: mfdiaz@infomed.sld.cu